

**Prognostische Kriterien bei der Behandlung
von nichtseminomatösen malignen
Hodentumoren unter Berücksichtigung
der Therapieergebnisse
der Medizinischen Klinik III
im Klinikum Großhadern der Universität
München von 1979 - 1985**

Rainer Jäckel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554617_0044

Aus der Medizinischen Klinik III der Universität München
Vorstand: Professor Dr. W. Wilmanns

Prognostische Kriterien bei der Behandlung
von nichtseminomatösen malignen Hodentumoren
unter Berücksichtigung der Therapieergebnisse
der Medizinischen Klinik III im Klinikum Groß-
hadern der Universität München von 1979 - 1985

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rainer Jäckel
aus München

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Wilmanns

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Tauber

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Ch. Clemm

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 05. 1987

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODEN	5
3. ERGEBNISSE	10
3.1 Gesamtergebnis	10
3.2 Prognostische Parameter	12
3.2.1 Alter	13
3.2.2 Primärtumor	15
3.2.2.1 Seitenlokalisation	15
3.2.2.2 Histologie	15
3.2.3 Tumormarker	17
3.2.3.1 Alphafetoprotein (AFP)	17
3.2.3.2 Humanes Choriongonadotropin (B-HCG)	19
3.2.4 Weitere Laborwerte	20
3.2.4.1 Lactatdehydrogenase (LDH)	20
3.2.4.2 α_2 -Globulin	23
3.2.4.3 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)	25
3.2.5 Initiale Tumorausbreitung	26
3.2.5.1 Tumormasse	27
3.2.5.2 Tumorlokalisation	29
3.2.5.3 Tumormasse und Tumormarker	31
3.2.6 Sekundärchirurgie	32
3.3 Rezidivanalyse	34
3.3.1 Rezidive nach Chemotherapie	34
3.3.2 Rezidive vor Chemotherapie	35
4. DISKUSSION	37
5. ZUSAMMENFASSUNG	47
6. LITERATURVERZEICHNIS	49

1. E I N L E I T U N G

Obwohl Hodentumoren nur einen Anteil von 1 % an der Gesamtheit der malignen Tumoren des Mannes haben (MAC KAY 1966), sind sie dennoch von großer Bedeutung: Zum einen sind sie die häufigsten Karzinome des Mannes zwischen dem 15. und 34. Lebensjahr (POST 1980), zum anderen gehören sie zu den schnell proliferierenden Neoplasmen, deren biologisches Verhalten sehr bösartig ist, so daß die betroffenen Patienten ohne Therapie in der Regel innerhalb weniger Monate nach Metastasierung nach rasantem Verlauf sterben (SCHMOLL 1980).

Erst 1960 gelang durch Li und Mitarbeiter erstmals der Nachweis, daß in der Behandlung testikulärer Karzinome komplette Remissionen - ja sogar Heilungen - möglich sind. Ihr Konzept der Kombinationstherapie mit mehreren wirksamen Einzelsubstanzen, Actinomycin D, Chlorambucil und Methotrexat, erwies sich als sinnvoll (LI 1960): Zahlreiche Studien mit der Li-Kombination belegen komplette Remissionen in 10 - 20 % mit Langzeitremissionen von etwa 5 % (ANSFIELD 1969, MAC KENZIE 1966). Sind diese Ergebnisse im Vergleich zu den heute erzielbaren auch noch bescheiden, so haben sie doch den Grundstein zu einer erfolgreichen Chemotherapie gelegt und Anstoß zu einer weiteren intensiven Suche nach noch wirksameren Kombinationsregimen gegeben.

Im Laufe der folgenden Jahre wurden verschiedene Modifikationen vorgenommen, ohne daß dadurch eine höhere Rate an kompletten Remissionen oder eine Verlängerung der Remissionsdauer erreicht werden konnte.

Wesentliche Fortschritte gelangen erst durch die Einführung zweier neuer Substanzen, dem Vinblastin und dem Bleomycin. Als Monosubstanzen zeigten sie eine Wirksamkeit von 15 % (Vinblastin) bzw. 11 % (Bleomycin) kompletter Remissionen (JACOBS 1979). Durch ihre Kombination stieg die Remissionsrate beträchtlich an: Von den 1970 - 73 initial behandelten 50 Patienten erlangten 36 % eine komplette Remission; 1979 waren noch 28 % tumorfrei und gelten somit als geheilt (SAMUELS 1975a, 1979).

Der Weg zur derzeit erfolgreichsten und am meisten angewandten Kombinationstherapie wurde jedoch erst durch die Einführung eines Schwermetallkomplexes, des Cis-diaminodichloro-platinum, geebnet. Nachdem Rosenberg die antineoplastische Wirksamkeit dieser Substanz an Transplantations-tumoren hatte nachweisen können (ROSENBERG 1969), und man von der hervorragenden Effektivität bei therapierefraktären Hoden-Teratomen Kenntnis genommen hatte (OSIEKA 1976), war es naheliegend, die drei Zytostatika Vinblastin, Bleomycin und Cisplatin miteinander zu verbinden. Erste Ergebnisse dieser heute als Chemotherapie der Wahl etablierten Kombination wurden von Samson (1978) sowie Einhorn berichtet: Von den 1974 - 76 initial behandelten 47 Patienten erlangten 35 (= 74 %) durch Chemotherapie allein, weitere 5 Patienten

durch zusätzliche chirurgische Maßnahmen völlige Tumorfreiheit. Davon waren 1981 noch 27 Patienten krankheitsfrei, so daß man davon ausgehen kann, daß mehr als 50 % geheilt worden waren (EINHORN 1977, 1981a,b). Trotz dieser dramatischen Fortschritte in der Therapie maligner Hodentumoren bleibt, wie Ergebnisse an größeren Patientenkollektiven zeigen, immer noch etwa ein Drittel der Patienten, welche nicht von den Segnungen der modernen Chemotherapie profitieren. Dieses Drittel, bei welchem bisher jegliche therapeutische Anstrengungen versagt haben, gilt es noch vor den ersten chemotherapeutischen Maßnahmen zu identifizieren, um diese Patienten einer intensiveren Behandlung zuzuführen. Da man bei nicht selektio- niertem Krankengut mit einer therapiebedingten Mortalität von 4 - 5 % rechnen muß (BAUMÜLLER 1982, PECKHAM 1981), wäre es unangebracht, die übrigen zwei Drittel der Patienten einem "overtreatment" auszusetzen und dadurch zusätzlich zu gefährden.

Die Therapie sollte daher so aggressiv wie nötig, aber so wenig toxisch wie möglich sein; sie sollte stadiengerecht und an prognostischen Parametern orientiert sein, um die Akut- und Langzeittoxizität möglichst niedrig zu halten. Es müssen deshalb Kriterien gefunden werden, die eine hohe Aussagekraft bezüglich des zu erwartenden Therapieresultats haben. Weiterhin müssen in Zukunft Anstrengungen getroffen werden, für diese Patienten mit schlechter Prognose neue Behandlungsstrategien zu erforschen und zu testen.

Die vorliegende Studie berichtet über die Ergebnisse anhand des Patientenguts der Medizinischen Klinik III der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern. In einer retrospektiven Analyse wurden einige variable Faktoren geprüft, denen in der Literatur eine prognostische Aussagekraft zugesagt wird.

2. M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

In die Studie wurden 108 Patienten mit histologisch nachgewiesenem nichtseminomatösen Hodenkarzinom aufgenommen, von denen 5 hinsichtlich der Fragestellung nicht auswertbar waren. Alle Patienten hatten nach Semikastration ± primärer retroperitonealer Lymphadenektomie radio- logisch bzw. computertomographisch nachgewiesene Meta- stasen oder zumindest eine Erhöhung der Tumormarker AFP und / oder β - HCG. Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Zustand unmittelbar vor Chemotherapie und wurden retrospektiv erhoben.

Das Alter der Patienten lag zwischen 17 und 49 Jahren mit einem Durchschnitt von 29 Jahren und einem Median von 28 Jahren (Abb.1).

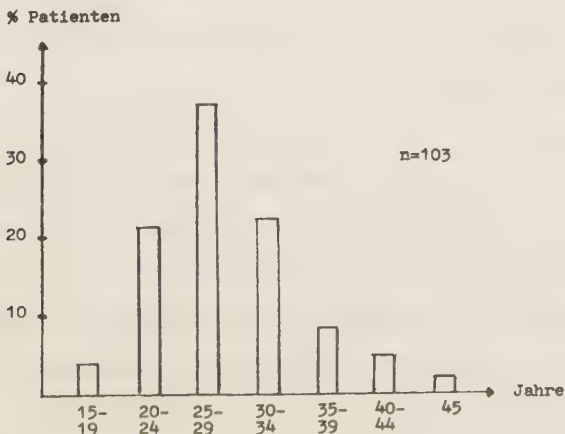


Abb. 1: Altersverteilung

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 3 bis 84 Monaten. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 40 Monaten. Bei 51 Patienten war der linke, bei 52 der rechte Hoden betroffen. Die histologische Klassifizierung erfolgte entsprechend den Kriterien des britischen Testicular Tumour Panel (PUGH 1976) in undifferenzierte (MTU), intermediäre (MTI) und trophoblastische (MTT) Teratome ohne oder mit Seminomanteil (Kombinationstumor). Differenzierte Teratome und reine Seminome wurden nicht berücksichtigt.

Die Stadieneinteilung folgte der Empfehlung des American Joint Committee for Testicular Tumors, wie sie von der American Testicular Tumor Intergroup Study benutzt wird (DE WYS 1980):

- II c Lymphknotenmetastasen unterhalb des Zwerchfells, inoperabel bzw. radikale Resektion nicht möglich
- III a Metastasierung oberhalb des Zwerchfells, aber nur Befall des Lymphsystems
- III b Metastasierung über das Lymphabflußsystems hinaus, Organmetastasen

Zur Beschreibung der Ausdehnung der Erkrankung wurde Samuels Klassifikation herangezogen (SAMUELS 1975b):

- a) minimaler pulmonaler Befall: bis zu fünf Lungenmetastasen, keine größer als 2 cm im Durchmesser
- b) minimaler abdominaler Befall: Nachweis vergrößerter retroperitonealer Lymphknoten ohne Ureterverdrängung, Durchmesser < 5 cm

- c) fortgeschrittener pulmonaler Befall: mehr als fünf Lungenmetastasen bzw. eine oder mehr größer als 2 cm im Durchmesser
- d) fortgeschrittener abdominaler Befall: Lymphknoten primär inoperabel bzw. nicht völlig resezierbar, Durchmesser $\geq$ 5 cm

Eine minimale Ausbreitung setzt die Punkte a und/oder b oder alleinige Markererhöhung (AFP und/oder β -HCG) voraus; unter fortgeschrittener Metastasierung sind die Punkte c oder d, unter weit fortgeschrittener Metastasierung die Punkte c und d zu verstehen.

Die Patienten erhielten zur Remissionsinduktion eine Kombinationschemotherapie gemäß den Empfehlungen Einhorns (EINHORN 1981a):

Vinblastin	0,15 mg/kg KG i.v.	Tag 1 und 2
Bleomycin	30 mg pro Dosis i.v.	Tag 2, 9 und 16
Cis-Platin	20 mg/m ² Körperoberfläche	Tag 1 - 5
als Kurzinfusion		

Eine Wiederholung erfolgte alle drei Wochen. Nach vier Zyklen wurde Bleomycin wegen potentieller pulmonaler Toxizität (CLEMM 1984) durch Ifosfamid (SCHMOLL 1983, HARTENSTEIN 1984) ersetzt. Wenn es erforderlich war, wurde die Dosis entsprechend dem Grad der Myelosuppression reduziert. Gegebenenfalls wurde bei ausgedehntem retroperitonealen Befall bzw. bei pulmonalen Restinfiltraten nach der Induktionschemotherapie

eine sekundäre Operation (bei nicht voroperierten Patienten) bzw. second-look-Operation (bei voroperierten Patienten) in Form einer retroperitonealen Lyphadenektomie und/oder Thorakotomie durchgeführt.

Vorbehandelt waren neun Patienten, vier chemotherapeutisch, zwei vorbestrahlt und drei sowohl vorbestrahlt als auch chemotherapeutisch anbehandelt.

Eine komplette Remission (CR) wurde definiert als ein völliges Verschwinden eines jeglichen klinischen, radiologischen und biochemischen Nachweises von Tumorgewebe. NED (No evidence of disease) bedeutet Tumorfreiheit durch zusätzliche sekundäre chirurgische Resektion noch vorhandenen Tumors. In beiden Fällen (CR und NED) dürfen keine Tumormanifestationen und -zeichen für einen Zeitraum von mindestens vier Wochen nachweisbar sein. Alle Patienten, die keine komplette Remission bzw. einen NED-Status erlangt hatten, wurden einer zweiten Gruppe zugeordnet, gleich ob sie nur zum Teil oder überhaupt nicht auf die Therapie ansprachen (P = Partielle oder keine Remission).

Statistische Vergleiche des Therapieerfolges innerhalb der verschiedenen Untergruppen erfolgten im Vierfelder Chi-Quadrat-Test bzw. durch den exakten Fischer-Test (IMMICH 1974). Die Gleichheit mehrerer nach der Kaplan-Meier-Methode (KAPLAN 1958) erstellten Überlebenskurven wurde mit Hilfe des Logrank-Tests geprüft (PETO 1977).

Tabelle 1: Charakterisierung der Patienten

Gesamtzahl der Patienten	108
davon auswertbar	103
Alter in Jahren	Durchschnitt 29
	Median 28
	Bereich 17 - 49
Beobachtungszeitraum in Monaten (alle Patienten)	3 - 84
Beobachtungszeitraum in Monaten (nur CR)	12 - 84
Mittlere Beobachtungszeit in Monaten (nur CR)	40
Primärtumor links	51
rechts	52
Histologie Primärtumor	
MTU + S	56
MTI + S	35
MTT + S	12
Anzahl der Kombinationstumoren	32
Stadium	II c 15
	III a 17
	III b 71
Tumorstatus	
Minimal fortgeschrittene Metastasierung	57
Fortgeschrittene Metastasierung	31
Weit fortgeschrittene Metastasierung	15
Vorbehandelte Patienten	9
radiotherapeutisch	2
chemotherapeutisch	4
radio- und chemotherapeutisch	3

3. ERGEBNISSE

3.1 Gesamtergebnis

Im Beobachtungszeitraum wurden in unserer Klinik 108 Patienten mit einem nichtseminomatösen Hodenkarzinom behandelt. Drei Patienten starben an einer Chemotherapie-induzierten Sepsis und zwei an einer Bleomycin-induzierten Lungenfibrose. Dies ergibt eine Toxizitäts-bedingte Letalität von 4,6 %. Diese 5 Patienten sind im weiteren ausgeschlossen, so daß insgesamt die Daten von 103 Patienten ausgewertet werden konnten.

Von diesen erlangten 61 Patienten (59,2 %) allein durch Chemotherapie eine komplette Remission. Durch zusätzliche chirurgische Maßnahmen in Form einer retroperitonealen Lymphadenektomie und/oder Thorakotomie wurden weitere 21 (20,4%), insgesamt also 82 Patienten (79,6 %) krankheitsfrei. Bei 21 Patienten (20,4 %) konnte weder durch chemotherapeutisches noch durch chirurgisches Vorgehen die Progredienz des Tumorleidens aufgehalten werden.

Vier der 82 Patienten, die eine Krankheitsfreiheit erreicht hatten, erlagen in der Zwischenzeit aufgrund eines Rezidivs ihrer Erkrankung. Zur Zeit sind noch 78 Patienten (= 75,7 % von 103 Patienten) krankheitsfrei.

Die mittlere Beobachtungszeit der Patienten in CR liegt bei 40 Monaten (Bereich 12 - 84 Monate). Abbildung 2 zeigt den aktuellen Stand: CR durch Chemotherapie 58 Patienten (56,3 %), NED durch additive Chirurgie 20 Patienten (19,4 %) und P 25 Patienten (24,3 %).

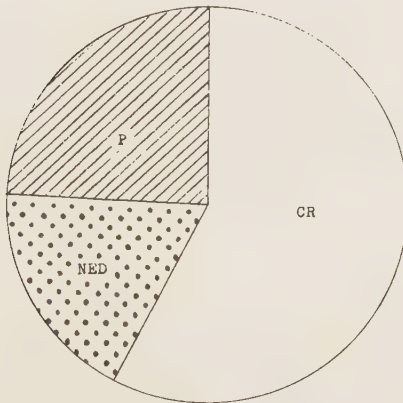


Abb. 2: Gesamtergebnis

Die Überlebenskurven sind in Abb. 3 dargestellt.

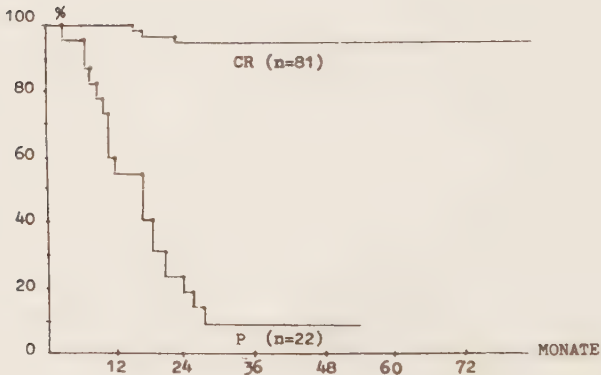


Abb. 3: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Therapieergebnis

3.2 Prognostische Parameter

Im folgenden werden die Ergebnisse der Prüfung von Alter, Primärtumor, der Tumormarker AFP und β -HCG, der Laborparameter LDH, BKS und α_2 -Globulin, der Tumormasse und -lokalisation sowie der Tumormarker und Histologie im Rahmen sekundärchirurgischer Maßnahmen bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft für das krankheitsfreie Überleben der Patienten dargestellt.

3.2.1 Alter

Nach ihrem Alter wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. 33 Patienten waren 17 bis 25, 38 Patienten 26 bis 30 und 32 Patienten älter als 30 Jahre alt (Tab. 2).

Tab. 2 Gruppenunterteilung: Alter

Gruppe	Alter	n	CR/P(abs.)	CR/P(%)
I	17-25	33	23/10	70/30
II	26-30	38	27/11	71/29
III	≥ 31	32	28/4	88/12

In den Altersgruppen I und II ist die CR-Rate etwa gleich bei 70 % bzw. 71 %.

Die Altersgruppe III (≥ 31 Jahre) liegt mit 88 % CR günstiger als die Gruppen I und II (17 - 30 Jahre), der Unterschied erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant (Abb. 4).

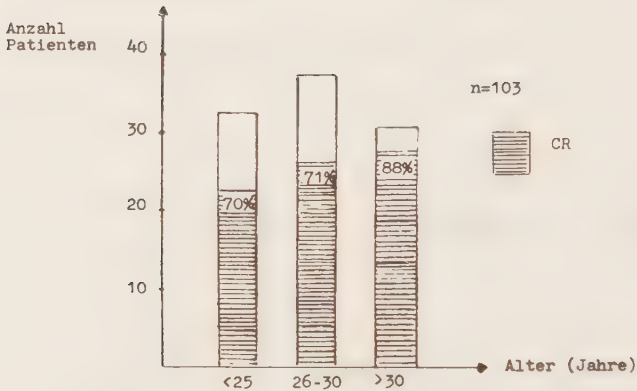


Abb. 4: Therapieergebnis unter Berücksichtigung des Alters der Patienten

Das Alter als prognostischer Faktor scheint also keinen Einfluß auf das Überleben zu haben.

Patienten mit einem Alter über 30 Jahren hatten eine geringere Tumormasse bei Therapiebeginn: 72 % hatten eine minimale Metastasierung, während von den Patienten bis zu 30 Jahren die Metastasierung in 53 % bereits fortgeschritten war (47 % mit minimaler Metastasierung).

3.2.2. Primärtumor

3.2.2.1 Seitenlokalisation

Die Seite des Primärtumors war ohne Bedeutung.

Patienten mit linksseitigem Befall (n=51) hatten eine CR-Rate von 75 %, Patienten mit rechtsseitigem (n=52) von 77 %.

3.2.2.2 Histologie

Auch die Histologie des Primärtumors war von geringer prognostischer Aussagekraft:

Patienten mit einem MTU (n=56) konnten zu 82 %, mit einem MTI (n=35) zu 71 % und mit einem MTT (n=12) zu 58 % in einen tumorfreien Zustand gebracht werden (Abb. 5).

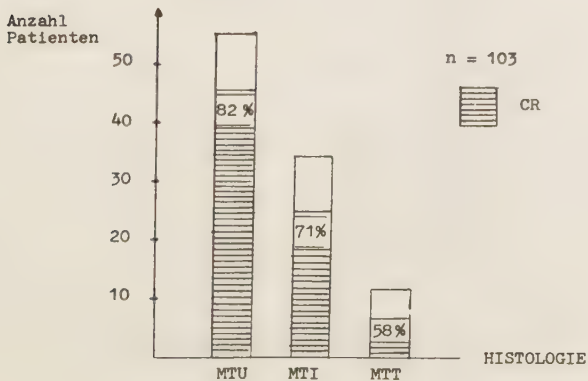


Abb. 5: Therapieergebnis unter Berücksichtigung der Histologie des Primärtumors

Es scheint zwar, daß trophoblastische Anteile ein etwas ungünstigeres therapeutisches Resultat zur Folge hätten, statistisch ließ sich dieses Ergebnis jedoch nicht absichern, wobei die kleine Fallzahl der MTT-Gruppe eine Rolle spielen dürfte.

Patienten mit einem Kombinationstumor (n=32) hatten eine CR-Rate von 66 %; waren keine Seminomanteile (n=71) am Primärtumor nachzuweisen, so lag diese bei 80 %. Auch diese Differenz erreichte keine statistische Signifikanz (Abb. 6).

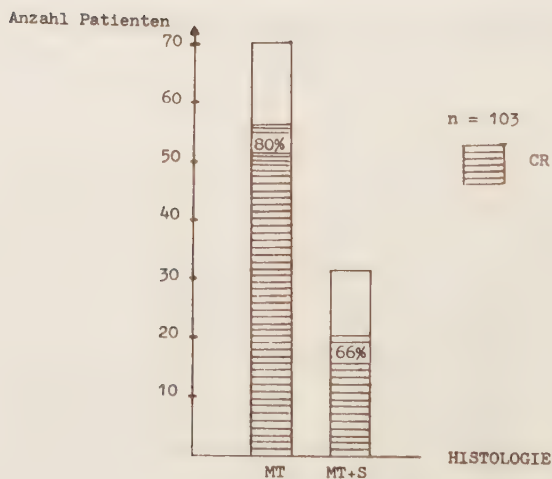


Abb. 6: Therapieergebnis unter Berücksichtigung der Histologie (Kombinationstumor) des Primärtumors

Bei 56 % der Patienten mit einem Kombinationstumor (18 Patienten) war die Erkrankung bereits weit fortgeschritten (große Tumormasse), dagegen nur bei 39 % (28 Patienten) in der Gruppe ohne Seminomanteil.

3.2.3 Tumormarker

3.2.3.1 Alphafetoprotein (AFP)

Bei 99 Patienten war das prätherapeutische AFP bekannt; bei 56 % (55 Patienten) lag es außerhalb des Normbereiches.

Entsprechend der Höhe des Serumspiegels wurden die Patienten in drei Gruppen geteilt: Patienten mit einem AFP im Normbereich (bis 15 ng/ml), mit erhöhten (bis 1000 ng/ml) und stark erhöhten (mehr als 1000 ng/ml) Serumspiegeln (Tab.3).

Tab. 3 Gruppeneinteilung AFP

Gruppe	AFP(ng/ml)	n	CR/P(abs.)	CR/P(%)
I	0-15	44	40/4	91/9
II	16-1000	39	29/10	74/26
III	> 1000	16	6/10	38/62

Gruppe I hatte die beste Prognose: nur 9 % (4 von 44 Patienten) zeigten eine Progression. Ein deutlich schlechteres Abschneiden war in Gruppe II zu finden: bei mäßig erhöhten AFP-Werten stieg die Versagerrate auf 26% (10 von 39 Patienten) an. Die schlechtesten Aussichten auf eine Heilung hatten erwartungsgemäß Patienten mit stark erhöhten AFP-Werten (Gruppe III): hier lag die Progressionsrate bei 63 % (10 von 16 Patienten).

Abbildung 7 zeigt die Überlebenskurven. Die Ergebnisse sind statistisch signifikant ($p < 0,001$).

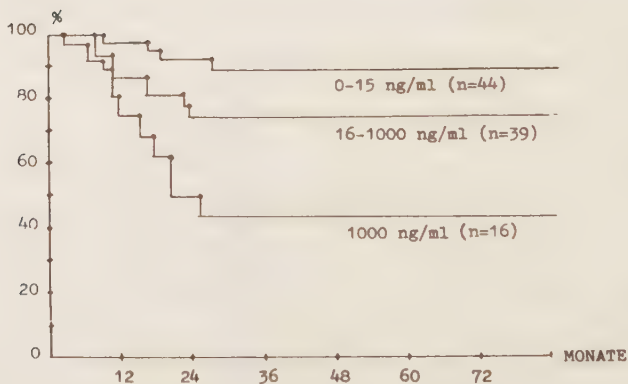


Abb. 7: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Serumkonzentration des AFP vor zytostatischer Therapie ($p < 0,001$)

3.2.3.2 Humanes Choriongonadotropin (β -HCG)

Das β -HCG, bei 99 Patienten bekannt, war bei 62 % (61 Patienten) erhöht.

Es wurde in ähnlicher Weise wie beim AFP verfahren:
Auch hier erfolgte eine Unterteilung in drei Gruppen mit normalen (bis 10 IU/l), erhöhten (11-10 000 IU/l) und stark erhöhten (mehr als 10 000 IU/l) Serumspiegeln (Tab.4).

Tab. 4 Gruppeneinteilung β -HCG

Gruppe	β -HCG(IU/l)	n	CR/P(abs.)	CR/P(%)
I	0-10	38	36/2	95/5
II	11-10 000	47	34/13	72/28
III	>10 000	14	5/9	36/64

Aus Tab. 4 und Abb. 8 ist ersichtlich, daß mit ansteigendem β -HCG die Aussichten auf einen tumorfreien Zustand sinken: Während die CR-Rate bei normalem β -HCG noch 95 % beträgt, fällt diese bei einem Anstieg des Markers auf über 10 000 IU/l auf 36 % ab ($p < 0,001$).

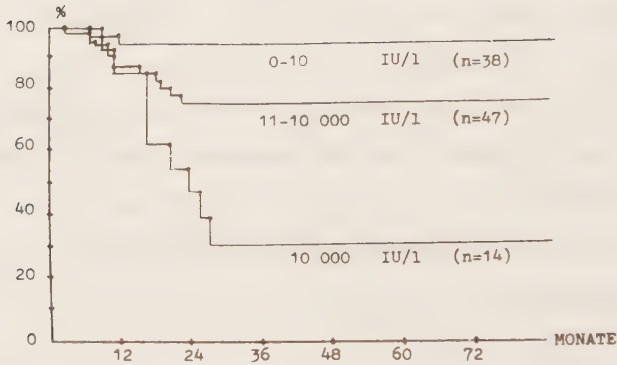


Abb. 8: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Serumkonzentration des HCG vor zytostatischer Therapie ($p < 0,001$)

3.2.4 Weitere Laborwerte

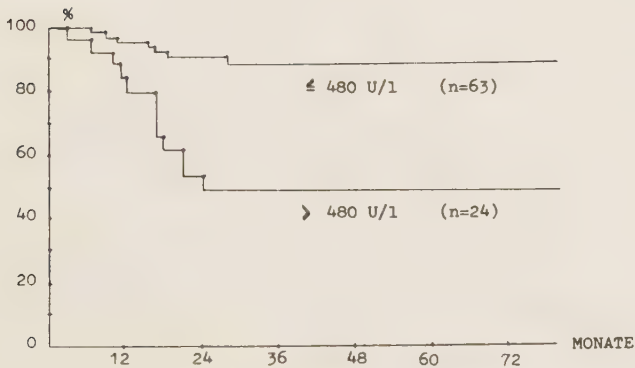
3.2.4.1 Lactatdehydrogenase (LDH)

Von 87 Patienten, bei denen die LDH bestimmt wurde, war diese in 62 % (54 Patienten) erhöht.

Während sich ein normaler LDH-Spiegel (< 240 U/l) und ein mäßig erhöhter ($241-480$ U/l) prognostisch kaum unterscheiden (Tab. 5), erweist sich eine stark erhöhte Konzentration von mehr als dem Doppelten des Richtwertes (> 480 U/l) als deutlich ungünstiger (Abb.9).

Tab. 5 Gruppeneinteilung LDH

Gruppe	LDH(U/l)	n	CR/P(abs)	CR/P(%)
I	-240	33	31/2	94/6
	241-480	30	55/8	87/13
II	> 480	24	11/13	46/54



In Gruppe I erlangten 87,3 % eine komplette Remission, in Gruppe II nur 45,8 %; der Unterschied ist statistisch signifikant (p < 0,001).

Der Bedeutung der LDH als prognostischem Kriterium kommt noch mehr Gewicht zu, betrachtet man die Patienten in der P-Gruppe genauer: Von diesen Patienten hatten 42 % einen stark erhöhten AFP-Serumspiegel (> 1000 ng/ml), 38 % einen stark erhöhten β -HCG-Spiegel ($> 10\,000$ IU/l) und 62 % stark erhöhte LDH-Werte (> 480 IU/l). Bei 71 % dieser Patienten waren AFP und/oder β -HCG stark erhöht. Im Vergleich dazu hatten in der CR-Gruppe nur 8 % der Patienten einen stark erhöhten AFP-Spiegel, 7 % der Patienten einen stark erhöhten β -HCG-Serumspiegel und 17 % der Patienten einen stark erhöhten Serumspiegel von LDH. Zudem wies bei 17 % der P-Patienten allein eine exzessive LDH-Erhöhung auf die Bedrohlichkeit der Erkrankung hin. Kombiniert man die drei Werte (AFP, β -HCG und LDH), läßt sich folgendes aussagen:

Liegen alle 3 im Norm- oder nur mäßig erhöhten Bereich, beträgt die CR-Rate 96 % (47 von 49 Patienten); ist nur ein Wert stark erhöht, sinkt diese auf 56 % (10 von 18 Patienten); sind zwei Marker weit über dem Normbereich, fällt sie sogar auf 36 % (5 von 14 Patienten) ab. Bei einem Patienten waren alle drei exzessiv erhöht - er starb nach 21 Monaten. Insgesamt waren alle drei Marker prätherapeutisch bei 82 Patienten bekannt (Tabelle 6).

Tab. 6 Überlebensrate in Abhängigkeit von der Anzahl stark erhöhter Serumspiegel von AFP, β -HCG und/oder LDH

Anzahl der stark erhöhten Marker	n	CR/P(abs.)	CR/P(%)
0	49	47/2	96/4
1	18	10/8	56/44
2	14	5/9	36/64
3	1	0/1	0/100

3.2.4.2 α_2 -Globulin

Bei 66 Patienten war das prätherapeutische α_2 -Globulin bekannt. 34 Patienten hatten einen Ausgangswert von ≤ 6 g/l, 15 Patienten zwischen 6,1 und 8 g/l und 17 Patienten $\geq 8,1$ g/l (Tab. 7).

Tab. 7 Gruppeneinteilung: α_2 -Globulin

Gruppe	α_2 -Glob.	n	CR/P(abs.)	CR/P(%)
I	≤ 6	34	32/2	94/6
IIa	6,1-8,0	15	10/5	67/33
IIb	$\geq 8,1$	17	9/8	53/47

Es zeigte sich, daß Gruppe I ($\alpha_2 \leq 6$ g/l) sich bezüglich prognostischer Aussagekraft deutlich von den Gruppen IIa und IIb ($\alpha_2 > 6$ g/l) absetzte: Gruppe I hatte eine CR-Rate von 94 %, die Gruppen IIa und IIb, die sich nicht signifikant unterschieden, von 59 % ($p < 0,001$). Abb. 10 zeigt die Überlebenskurven, bei denen der Unterschied infolge von 2 überlebenden Patienten, die keine komplette Remission erreicht hatten, nur auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ liegt.

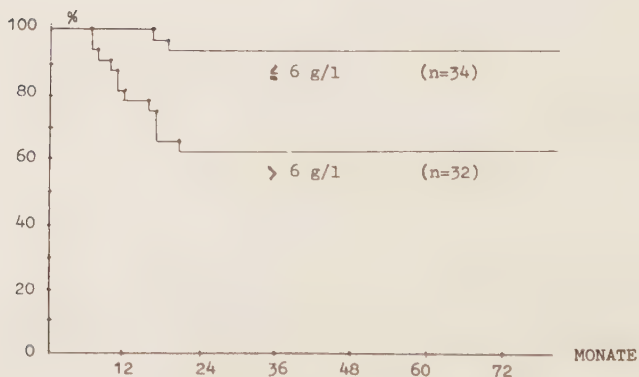


Abb. 10: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Serumkonzentration des α_2 -Globulins vor zytostatischer Therapie ($p < 0,01$)

3.2.4.3 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)

Bei 92 Patienten war die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bekannt. Verglichen wurde der l-h-Wert nach Westergren. Er war bei 37 Patienten ≤ 15 mm, bei 34 zwischen 16 und 60 mm und bei 21 Patienten über 60 mm gelegen (Tab. 8).

Tab. 8 Gruppeneinteilung: BKS

Gruppe	BKS (mm)	n	CR/P(abs.)	CR/P(%)
Ia	≤ 15	37	29/8	78/22
Ib	16-60	34	27/7	79/21
II	≥ 61	21	11/10	52/48

Normale und leicht erhöhte l-h-Werte waren nicht aussagekräftig; sie waren bei einer CR-Rate von 79 % vergleichbar mit dem Gesamtdurchschnitt von 76 %. Stärker erhöhte Werte über 60 mm wiesen jedoch eine deutlich geringere CR-Rate von 52 % ($p < 0,01$) und eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit auf (Abb. 11).

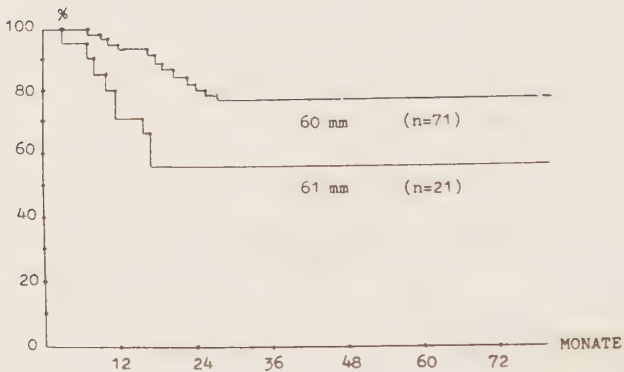


Abb. 11: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom 1-h-Wert der BKS (nach Westergren) vor zytostatischer Therapie ($p \leq 0,01$)

3.2.5 Initiale Tumorausbreitung

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns war die Metastasierung unterschiedlich weit fortgeschritten. Aufgrund der aus Tab. 9 ersichtlichen zum Teil sehr kleinen Fallzahlen erfolgte eine Zusammenfassung der Patienten gemäß ihrer Tumormasse bzw. -lokalisation.

Tab. 9 Ergebnisse unter Berücksichtigung der Tumormasse und -lokalisation

	n	CR/P(abs.)	CR/P(%)
min. abdominal	14	14/0	100/0
fortg. abdominal	12	7/5	58/42
min. pulmonal	23	23/0	100/0
fortg. pulmonal	6	4/2	67/33
min. p. + min. abd.	13	13/0	100/0
min. p. + fortg. abd.	7	5/2	71/29
fortg. p. + min. abd.	6	3/3	50/50
fortg. p. + fortg. abd.	15	2/13	13/87
nur Markererhöhung	7	7/0	100/0
	<u>103</u>	<u>78/25</u>	

min. = minimal, fortg. = fortgeschritten, abd. = abdominal,
p. = pulmonal

3.2.5.1 Tumormasse

Die Tumormasse erwies sich hinsichtlich des zu erwartenden Therapieresultats als besonders aussagekräftig. Entsprechend dem Volumen der Filiae erfolgte eine Unterteilung in drei Gruppen mit minimaler (I), fortgeschrittener (II) und weit fortgeschrittener (III) Metastasierung (Tab. 10).

Tab. 10 Gruppeneinteilung: Tumormasse

Gruppe	n	CR/P(abs.)	CR/P(%)
I	57	57/0	100/0
II	31	19/12	61/39
III	15	2/13	13/87

Ein minimaler abdominaler und/oder pulmonaler Befall (I) konnte in diesem Patientengut zu 100 % in einen CR-Status geführt werden. Waren die Lunge oder das Abdomen (II) bei Therapiebeginn stärker befallen (Lunge: > 5 Filiae bzw. eine oder mehr > 2 cm $\emptyset$; Abdomen: LK primär inoperabel bzw. nicht völlig resezierbar, > 5 cm $\emptyset$) sank die CR-Rate auf 61 %. Ohne Bedeutung war es, in welcher Region (Lunge oder Abdomen) der Schwerpunkt des metastatischen Befalls lag (58 % bzw. 63 % CR). Die weitaus schlechteste Aussicht auf Heilung zeigte sich, wenn Lunge und Abdomen (III) sich in fortgeschrittenem Stadium befanden: von 15 Patienten konnten nur zwei in einen tumorfreien Zustand gebracht werden. Dies entspricht einer CR-Rate von 13 %. Abb. 12 zeigt die entsprechenden Überlebenskurven und verdeutlicht die Bedeutung der Tumormasse vor Chemotherapiebeginn.

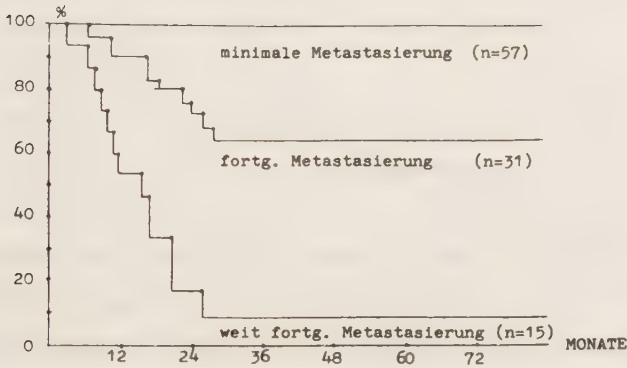


Abb. 12: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumormasse
($p < 0,001$)

3.2.5.2 Tumorlokalisation

Bei 7 Patienten (Gruppe I) war der metastasische Befall keiner Region zuzuordnen, lediglich die Tumormarker AFP und/oder β -HCG waren erhöht. Bei 55 Patienten (Gruppe II) war nur eine Region (Lunge oder Abdomen) nachweislich befallen, bei 41 Patienten (Gruppe III) fand sich eine mehrregionale Ausbreitung (Lunge und Abdomen $\pm$ Leber $\pm$ Gehirn $\pm$ Knochen $\pm$ Haut) (Tab. 11).

Tab. 11 Gruppeneinteilung: Tumorlokalisation

Gruppe	n	CR/P(abs)	CR/P(%)
I	7	7/0	100/0
II	55	48/7	87/13
III	41	23/18	56/34

Alle 7 Patienten der Gruppe I erlangten eine komplette Remission. Im Vergleich der Gruppen II und III (eingegen mehrregionale Ausbreitung) war ein signifikant besseres Ergebnis zugunsten der monoregionalen Tumorausbreitung zu erkennen ($p < 0,001$).

Die Überlebenskurven sind in Abb. 13 dargestellt.

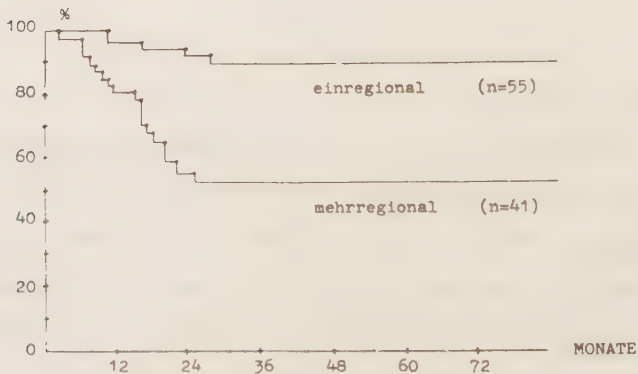


Abb. 13: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation vor zytostatischer Therapie ($p < 0,001$)

Zwei Patienten, die zu Beginn der Chemotherapie bereits Hirnmetastasen aufwiesen, starben an ihrer Tumorerkrankung, ebenso 6 von 7 Patienten mit primären Lebermetastasen.

3.2.5.3 Tumormasse und Tumormarker

Bisher wurden Tumormarker und -masse einzeln auf ihre prognostische Wertigkeit hin geprüft. Tabelle 12 weist auf mögliche Zusammenhänge zwischen Tumormasse und der Höhe der Tumormarker hin.

Die Patienten, die aufgrund ihrer erhöhten Tumormarker eine signifikant schlechtere Prognose hatten, wurden entsprechend ihrer Tumormasse in drei Gruppen aufgeteilt. Die Höhe aller fünf Laborwerte scheint mit der Tumormasse zu korrelieren.

Tab. 12 Korrelation von Tumormarkern und Tumormasse

	I	II	III
AFP (> 1000 ng/ml)	7,0 %	19,4 %	40,0 %
BHCG (> 10 000 IU/ml)	1,8 %	25,8 %	33,3 %
LDH (> 480 U/l)	5,3 %	38,7 %	60,0 %
α_2 -Globulin (> 6 g/l)	19,3 %	38,7 %	60,0 %
BKS (> 60 mm/h)	7,0 %	29,0 %	53,3 %

I = geringe, II = fortgeschrittene, III = weit fortgeschrittene Metastasierung (= Tumormasse)

Die Prozentzahlen errechnen sich aus den Patienten mit stark erhöhten Werten im Verhältnis zur Gesamtpatientenzahl der Gruppen I (n = 57), II (n = 31) und III (n = 15). Es ist deutlich, daß in der Gruppe III mit großer Tumormasse eine höhere Zahl an Patienten mit stark erhöhten Serumspiegeln für AFP, β -HCG, LDH, α_2 -Globulin und stark erhöhter BKS anfällt (im Durchschnitt 49,3 %) als in der Gruppe I mit geringer Tumormasse (im Durchschnitt 8,1 %).

3.2.6 Sekundärchirurgie

Für nahezu die Hälfte der Patienten (49 % = 50 Patienten) war im Anschluß an die Induktionschemotherapie die Indikation zu sekundärchirurgischen Maßnahmen gegeben. Bei 28 Patienten wurde eine sekundäre retroperitoneale Lymphadenektomie (bzw. second-look OP) und bei 14 eine Thorakotomie durchgeführt. Bei 8 Patienten erfolgten beide Maßnahmen.

Pulmonale Restinfiltrate und vergrößerte Restlymphknoten wurden soweit als möglich reseziert. Die Histologie - nach dem Malignitätsgrad geordnet - zeigt Tabelle 13.

Tab. 13 Gruppeneinteilung: Sekundärchirurgie

Gruppe	Histologie	n	NED/P(abs.)	NED/P(%)
I	MTU,MTI,MTT	14	6/8	43/57
II	Diff.Teratome (MTD)	18	14/4	78/22
III	Fibrose/Nekrose	18	15/3	83/17

Während sich die Gruppen II und III mit NED-Raten von 78 und 83 % kaum unterschieden, ist die Prognose der Gruppe I mit noch nachgewiesenen undifferenzierten, intermediären oder trophoblastischen Tumoranteilen deutlich schlechter (NED 43 %). In dieser Gruppe mit 14 Patienten hatten 8 Patienten vor der Sekundäroperation noch erhöhte Tumormarker (AFP und/oder β -HCG): von diesen überlebte nur ein Patient (NED = 12,5 %). Statistische Berechnungen scheinen hier angesichts des kleinen Patientenguts nicht sinnvoll, es lassen sich jedoch deutlich Tendenzen erkennen.

Insgesamt hatten Patienten, die sich einer Sekundäroperation unterziehen mußten, eine NED-Rate von 70 %. Der Anteil der Patienten, die durch chirurgische Maßnahmen im Anschluß an die Chemotherapie zur Zeit tumorfrei sind (NED), beträgt von der Gesamtzahl der Patienten 19,4 % (20 von 103 Patienten).

Die Überlebenskurven, aufgeschlüsselt nach dem histologischen Befund, zeigt Abb. 14.

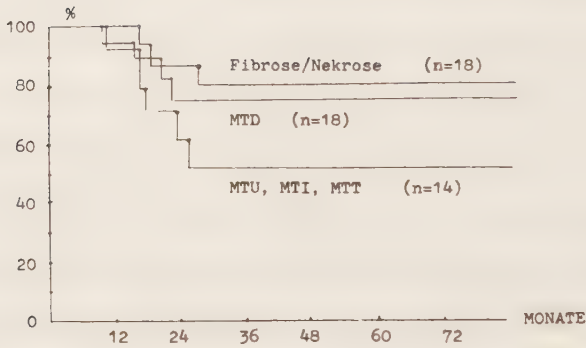


Abb. 14: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie (Sekundärschirurgie)

3.3. Rezidivanalyse

3.3.1 Rezidive nach Chemotherapie

Von den insgesamt 103 Patienten hatten 8 Patienten (7,8 %) ein Rezidiv nach kurativer Chemotherapie der Stadien II c - III b. 4 Patienten sind wieder in kompletter Remission, 4 Patienten starben an ihrem Rezidiv. Diese 4 Progressions-Patienten hatten ihr Rezidiv innerhalb von 2 - 8 Monaten (Mittel 4 Monate) und wiesen vor primärer Chemotherapie eine fortgeschrittene bis weit fortgeschrittene Metastasierung auf. Die 4 Patienten, die sich wieder in kompletter Remission befinden, hatten ihr Rezidiv innerhalb von 5 - 12 Monaten (Mittel 9,3 Monate), und ihre Tumormasse vor primärer Chemotherapie war gering.

Tab. 14 Rezidive aus II c - III b

Ergebnis des Rezidivs	n	Tumormasse vor prim. CT	Rezidiv nach x Monaten
CR	4	gering	5,8,12,12
Progression	4	fortg. 3 Pat. weit fortg. 1 Pat.	3,3,8 2

Alle Rezidive wurden innerhalb des ersten Jahres nach Abschluß der Chemotherapie diagnostiziert. Bei zwei Patienten war die Primärlokalisation des Rezidivs das ZNS.

3.3.2 Rezidive vor Chemotherapie

Bei 13 Patienten erfolgte die Chemotherapie wegen eines Rezidivs, nachdem vorher ein Stadium I-IIb vorgelegen hatte, und die Patienten erst dann wegen des Rezidivs in unserer Klinik aufgenommen wurden. Ihr Anteil am Gesamtpatientengut beträgt 12,6 %. Eine retrospektive Analyse soll trotz der kleinen Patientenzahl dargestellt werden, um sie mit den Patienten zu vergleichen, deren Rezidive nach Chemotherapie im Stadium IIc-IIIb auftraten (s.o.). Wichtig ist zu betonen, daß diese Patientengruppe nur ein selektionierter Teil der Gesamtpatienten der Stadien I-II b darstellt.

Tab. 15 Rezidive aus I - II b

Stadium	Ergebnis des Rezidivs	n	Tumormasse vor prim. CT	Rezidiv nach x Monaten
I	CR	8	gering 6 Pat. fortg. 1 Pat. weit fortg. 1 Pat.	3,3,5,8,9,30 16 10
	Progression	1	fortg. 1 Pat.	4
II a	CR	2	gering 2 Pat.	3,7
II b	CR	2	gering 2 Pat.	8,21

Interessant ist, daß lediglich einer von 13 Patienten verstarb, bei welchem das Rezidiv erst bei fortgeschrittenem pulmonalen Befall entdeckt wurde. Ein prognostisch ungünstiger ZNS-Befall ist in dieser Patientengruppe nicht aufgetreten (im Vergleich dazu Patienten mit Rezidiven aus den Stadien IIc-IIIb : 2 Patienten).

4. D I S K U S S I O N

Die Einführung der Kombinationschemotherapie mit Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin (EINHORN 1977) war ein Meilenstein in der Geschichte der Behandlung der testikulären Karzinome und verbesserte bedeutend die Aussicht der Patienten auf Heilung. Mit dieser heute an vielen onkologischen Zentren als Standard geltenden Therapie konnte bei den von uns behandelten Patienten mit nichtseminomatösen Keimzelltumoren des Hodens eine Gesamtüberlebensrate von 75,7 % bei einer mittleren Beobachtungszeit von 40 Monaten erreicht werden. Aufgrund z.T. abweichenden therapeutischen Vorgehens und unterschiedlich langen Beobachtungszeiten ist das Ergebnis bedingt vergleichbar mit denen anderer Autoren (EINHORN 1981b : 57 %; SAMSON 1981 : 68 %; VUGRIN 1981a, 1986 : 80 %; NEWLANDS 1983 : 83 %, STOTER 1984 : 72 %; PECKHAM 1985 : 75 %; DAUGAARD 1986 : 77 %). Das Behandlungsziel ist es, eine langdauernde komplette Remission (> 2 Jahre) zu erreichen. Der Anteil der Patienten, der sich seit mehr als zwei Jahren in krankheitsfreiem Zustand befindet, beträgt 78 % (61 von 78 Patienten), so daß man diese Patienten als geheilt betrachten kann (SAMUELS 1976, EINHORN 1981a). Trotz dieses hervorragenden Ergebnisses dürfen jedoch zwei Punkte nicht übersehen werden: Drei Patienten starben an einer Agranulozytose-bedingten Sepsis (alle drei zur Zeit der Einführung des "EINHORN-Schemas"), zwei an einer Bleomycin-induzierten

Lungenfibrose. Diese behandlungsbedingten Todesfälle (4,6 %) zeugen von der hohen Toxizität dieser Kombinationstherapie (PECKHAM 1981 : 4,5 %; LEVI 1982 : 13,6 % ; STOTER 1984 : 5,5 %), die speziellen onkologischen Behandlungszentren vorbehalten bleiben sollte (HARTLAPP 1982). Zum zweiten verbleibt immer noch ein hoher Anteil von etwa einem Drittel der Patienten, bei dem die Standardtherapie nicht effektiv ist. Diese Gruppe von Patienten galt es in dieser Studie zu definieren, um sie von Anfang an einer aggressiveren Behandlung zuzuführen, da ein Versagen der Induktionstherapie als ungünstig gilt (HANSEN 1986), wenngleich auch hier in geringem Prozentsatz noch von Erfolgen berichtet wurde (HARTENSTEIN 1985a, LOEHRER 1985).

Bei der Betrachtung des Alters als mögliche prognostische Determinante scheinen Patienten über 30 Jahre eine etwas günstigere Prognose zu haben. Dies steht im Gegensatz zur Beobachtung PECKHAMS (1985), der das Alter als unabhängige Variable bezeichnete mit dem Trend, daß die Prognose mit zunehmendem Alter (> 30 Jahre) schlechter wird. Dies mag in Verbindung mit der größeren Sensitivität älterer Menschen auf die myelotoxische Chemotherapie gebracht werden (STOTER 1979), läßt sich jedoch an unserem Patientengut nicht nachweisen. In einer Multivarianzanalyse prognostischer Faktoren von VAETH (1984) hat das Alter der Patienten einen signifikanten Einfluß auf das Überleben. Bei näherer Betrachtung unserer

Patienten kann man eine Beziehung zur Tumormasse erkennen: Bei einem Alter von über 30 Jahren beträgt der Anteil der Patienten mit minimaler Metastasierung 72 %, in den jüngeren Altersgruppen dagegen 47 %.

Die Seite des Primärtumors ist ohne Relevanz. Auch die Primärhistologie läßt keine statistisch signifikante Aussagen zu: Undifferenzierte Teratome (82 % CR) schneiden aber besser als intermediäre (71 % CR) ab, diese wiederum besser als trophoblastische Teratome (58 % CR). Dieses Ergebnis findet sich in der Literatur bestätigt (EINHORN 1980, BOSL 1983a, NEWLANDS 1983, VUGRIN 1986). Sogar ein signifikanter prognostischer Vorteil für Patienten mit einem MTU (PECKHAM 1981, SAMSON 1981) bzw. ein signifikanter Nachteil für Patienten mit einem MTT (GERMA-LLUCH 1980) wird beschrieben.

Interessanterweise haben Patienten mit einem Kombinationstumor eine schlechtere Prognose (66 % CR) als Patienten ohne Seminomanteil (80 % CR); der Anteil der Patienten mit großer Tumormasse ist aber in der Gruppe der Kombinationstumoren deutlich stärker vertreten (56 % bzw. 39 %).

Die beiden wichtigsten Tumormarker beim nichtseminomatösen Hodenkarzinom sind unbestritten das AFP und das β -HCG. Sind die initialen Serumkonzentrationen im Normbereich, liegen auch die CR-Raten ungewöhnlich hoch: 91 % (AFP) bzw. 95 %

(β -HCG). Die besten Ergebnisse finden sich also bei den Patienten, die keine Marker produzieren (SCARDINO 1977, BAUER 1982, BODROGI 1983, NORGAARD-PEDERSEN 1984). Mit steigender Konzentration sinkt umgekehrt proportional die Überlebensrate: Bei mäßiger Erhöhung fällt diese auf 74 % (AFP) bzw. 72 % (β -HCG), bei starker Erhöhung auf 38 % (AFP) bzw. 36 % (β -HCG) ab. Eine ähnliche prognostische Wertigkeit bestätigen die meisten Autoren (KOHN 1976, FRIEDMANN 1980, SAMSON 1981, BOSL 1983b, OZOLS 1983, PECKHAM 1985, DROZ 1986) mit wenigen Ausnahmen (AIGINGER 1981). Von NEWLANDS (1983) und GERMA-LLUCH (1980) werden die initialen Serumkonzentrationen von AFP und/oder β -HCG als stärkste Überlebensdeterminanten bezeichnet - höher noch als die Tumormasse. Dies mag daran liegen, daß diese Glycoproteine, sezerniert von den Tumorzellen, deren Anzahl gut reflektieren, genauer vielleicht, als dies die relativ groben Methoden zur Einschätzung der Tumormasse vermögen. In der Tat wurden Beziehungen zwischen AFP und β -HCG einerseits und der Tumormasse andererseits nachgewiesen, so daß sogar hohe Marker per se nicht prognostisch signifikant sein sollen (PECKHAM 1981, BOSL 1983a). Zudem produzieren nicht alle Tumorzellen diese Marker, so daß die prognostische Aussagekraft dadurch eingeschränkt zu sein scheint. Bei 56 % unserer Patienten ist das AFP, bei 62 % das β -HCG und bei nur 73 % der Patienten AFP und/oder β -HCG erhöht, etwas niedriger als in der Literatur angegeben (JAVADPOUR 1980, BOSL 1981, BRAUNSTEIN 1986).

Als relativ unspezifisches, ubiquitär intrazelluläres Enzym bietet sich die LDH an. Ihr wird eine prognostische Rolle bezüglich der kompletten Remission bzw. des Überlebens nachgesagt (LIPPERT 1981, SAMSON 1981, TAYLOR 1981, VON EYBEN 1982; BOSL 1983b). Bei unseren Patienten hat eine mäßige Erhöhung der LDH keine prognostische Aussagekraft, erst ein Serumspegel von mehr als dem Doppelten des Richtwertes zeigte statistische Signifikanz. Auch hier finden sich positive Korrelationen zwischen Serum-LDH und der Tumormasse bzw. dem Stadium (VON EYBEN 1978, LIESKOVSKY 1980, TAYLOR 1986). Bei 17 % der Patienten, die keinen CR-Status erlangten, wies von den Tumormarkern (AFP, β -HCG, LDH) allein eine exzessive Erhöhung der LDH auf die Bedrohlichkeit der Erkrankung hin. Aufgrund seines nichtspezifischen Ursprungs sollten jedoch therapeutische Maßnahmen nicht allein auf der LDH basieren. Noch mehr Gewicht als Tumormarker hat die LDH beim Seminom, da hier das AFP nicht und das β -HCG nur selten (5-10 %) erhöht ist (LIPPERT 1981, PIZZOCARO 1986).

Einen wesentlichen Beitrag als prognostisches Kriterium leistet die LDH in Kombination mit dem AFP und dem β -HCG: Liegen alle drei Marker im Norm- oder nur mäßig erhöhtem Bereich, beträgt die NED-Rate 96 %; ist nur ein Marker stark erhöht, sinkt diese auf 56 %; sind zwei Marker weit über dem Normwert, fällt sie sogar auf 36 % ab. Bei einem Patienten waren alle drei exzessiv erhöht - er starb nach 21 Monaten.

Das α_2 -Globulin und die BKS sind wohl noch unspezifischer als die LDH. Überraschenderweise erweisen sich sowohl eine Erhöhung des α_2 -Globulins über 6 g/l als auch ein Anstieg des l-h-Wertes nach Westerngren über 60 mm als signifikante Prädiktoren der Überlebenszeit.

Die größte prognostische Aussagekraft wird von nahezu allen Autoren der Tumormasse zugestanden (SAMUELS 1976, EINHORN 1980, SAMSON 1981, LEVI 1982, VON EYBEN 1982, BOSL 1983b, NEWLANDS 1983, OZOLS 1983, PECKHAM 1985, DROZ 1986, VUGRIN 1986). 100 % unserer Patienten mit minimaler Lungen- und/oder Abdominalmetastasierung sind in krankheitsfreiem Zustand. Dieser Anteil sinkt auf 61 %, ist eine dieser beiden Regionen ausgeprägt befallen; er fällt noch stärker ab (13 %), sind beide stark befallen (STOTER 1984). Besonders ungünstig sind primäre Hirnmetastasen (SCHOLD 1979, VUGRIN 1979, WILLIAMS 1979, HIGI 1981) mit 0 % CR und primäre Lebermetastasen (VAETH 1984) mit 14 % CR unserer Patienten. Unbedeutend war es bei mehrregionaler Ausbreitung, wo (Lunge oder Abdomen) der Schwerpunkt der Metastasierung saß, obgleich man einen fortgeschrittenen abdominalen Befall prognostisch ungünstiger als einen fortgeschrittenen pulmonalen Befall ansieht (VUGRIN 1982, NEWLANDS 1983).

Einen wesentlichen Beitrag zur Heilung nichtseminomatöser Hodentumoren leistet die Chirurgie. Chirurgische Maßnahmen führten in Form einer retroperitonealen Lymphadenektomie und/oder Thorakotomie bei 20 von 103 Patienten (insgesamt 19,4 %) zum Erfolg. Die Tumorreduzierung erfolgt in der Regel nach

der Induktionstherapie, da gezeigt werden konnte, daß die Patienten, bei denen initial die Chemotherapie durchgeführt wurde, einen leichten (statistisch nicht signifikanten) Vorteil hatten (LANGE 1980, DONOHUE 1982, JAVADPOUR 1982). Äußerst ungünstig mit 12,5 % NED ist eine noch persistierende Markererhöhung (VUGRIN 1981b, STAHEL 1982), so daß unter diesen Umständen möglichst keine chirurgischen Resektionsversuche mehr gemacht werden sollten (MANDELBAUM 1983).

Noch kontrovers wird diskutiert, ob eine vormalige Radio- und/oder Chemotherapie einen ungünstigen (NEWLANDS 1983), keinen (EINHORN 1980) oder günstigen Einfluß (GERMA-LLUCH 1980) auf das Therapieergebnis hat. Unsere Zahl vorbehandelter Patienten ist zu klein, um hier eine definitive Aussage zu machen. Vorbehandelte Patienten sind möglicherweise durch die Toxizität der Chemotherapie stärker gefährdet (CLEMM 1986b, STOTER 1984). Die Radiotherapie ist beim nichtseminomatösen Hodentumor heute nicht mehr üblich (außer bei Hirnmetastasen).

Die Höhe der Rezidivrate ist abhängig von der Definition der kompletten Remission: Sie beträgt 8 % (vier Wochen tumorfrei), 7 % (acht Wochen tumorfrei) bzw. 5 % (drei Monate tumorfrei) bei fortgeschrittenen Stadien (II c - III b). Die Rezidivraten sind vergleichbar mit denen anderer Autoren (STOTER 1984 : 6 % - acht Wochen tumorfrei -, EINHORN 1981b : 8 % - ohne Zeitangabe -). Alle Rezidive erfolgten innerhalb

des ersten Jahres. Dies unterstreicht die Bedeutung einer sorgfältigen kontinuierlichen Nachsorge der Patienten insbesondere innerhalb der ersten 24 Monate nach erreichter kompletter Remission (HARTENSTEIN 1985b, CLEMM 1986a), da Spätrezidive (Patienten länger als zwei Jahre in CR) selten sind (TEREBELO 1983).

Eine prognostische Wertigkeit läßt sich den bisher geprüften Parametern in dieser Gruppe nicht beimessen, da die Zahl der Patienten mit einem Rezidiv sehr klein ist. Auffällig ist jedoch, daß die Patienten, die an ihrem Rezidiv starben, ihr Rezidiv im Mittel früher hatten und auch vor primärer Chemotherapie eine deutlich größere Tumormasse aufwiesen.

Von den in dieser Studie geprüften Faktoren waren die Tumormasse und -ausbreitung sowie die Tumormarker AFP, β -HCG und die LDH in Bezug auf ihre prognostische Relevanz statistisch hochsignifikant. Eine grenzwertige Signifikanz erlangten das α_2 -Globulin und die BKS; eine Tendenz ließ sich beim Alter, der Histologie des Primärtumors, der Histologie im Rahmen der Sekundärchirurgie und der Markererhöhung vor Sekundärchirurgie erkennen. Es hat sich gezeigt, daß bei allen Parametern, denen eine prognostische Bedeutung zukommt oder bei denen eine solche zu vermuten ist (bei kleinen Fallzahlen oder bloßer Tendenz), eine große Tumormasse in den prognostisch ungünstigen Gruppen deutlich stärker vertreten

ist: somit scheint die Tumormasse der dominierende prognostische Faktor für Patienten mit nichtseminomatösen Keimzelltumoren des Hodens zu sein, zumal das AFP und das β -HCG nicht von allen Tumorzellen produziert wird, und die ebenfalls hochsignifikante LDH zu unspezifisch ist, als daß man schwerwiegende therapeutische Maßnahmen auf dieser allein aufbauen dürfte.

Auf die Bedeutung einer verzögerten Diagnosestellung und Therapieverzögerung (BIRCH 1986) wurde nicht eingegangen - diese schlagen sich letztlich in einer vergrößerten Tumormasse nieder. Exemplarisch dafür sind die hier nicht berücksichtigten primär extragonadalen Tumoren, die in der Regel erst entdeckt werden, wenn die Erkrankung soweit fortgeschritten ist, daß die Tumormasse symptomatisch wird. Auf weitere als prognostisch-bedeutend beschriebene Faktoren wie die Knochenmarksreserve und die Leistungsfähigkeit der Patienten vor der Therapie (SAMSON 1981) konnte retrospektiv nicht eingegangen werden.

Alle hier erläuterten Kriterien beziehen sich auf den Zustand unmittelbar vor Chemotherapie, so daß der Verlauf und sich damit ergebende weitere prognostische Hinweise nicht berücksichtigt wurden. Gerade diese wären wegen der Schwierigkeit exakter Definition von Risikogruppen zum Zeitpunkt der Diagnose im Hinblick auf das einzuschlagende Therapieverfahren sehr wertvoll. In jedem Fall ist eine schnelle Therapie nötig.

Eine aggressivere Therapie sollte aber nur bei s i c h e r ungünstiger Prognose erfolgen, da diese Therapie in der Regel toxischer ist. Daher wird aufgrund der hier dargestellten Ergebnisse eine intensivere Therapie empfohlen, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

1. eine starke Erhöhung der Tumormarker AFP (> 1000 ng/ml) und/oder B-HCG (> 10 000 IU/ml),
2. eine fortgeschrittene Tumorausbreitung in einer Region bei
 - a) pulmonalem Befall mit mehr als 5 Filiae oder eine > 2 cm im Durchmesser oder
 - b) vergrößerten retroperitonealen Lymphknoten > 5 cm im Durchmesser oder
 - c) visceralem Befall
3. eine mehrregionale Ausbreitung mit fortgeschrittenem Befall von Lunge und Abdomen.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Von den 103 Patienten mit einem nichtseminomatösen Keimzell-tumor des Hodens in fortgeschrittenem Stadium (II c - III b), die in den Jahren 1979 - 1985 an der Medizinischen Klinik III im Klinikum Großhadern therapiert wurden und sich in Nachsorge befanden, sind zur Zeit 78 Patienten (75,7 %) tumorfrei.

Es wurden das Alter der Patienten, Seite und Histologie des Primärtumors, die Tumormarker AFP, β -HCG sowie LDH, α_2 -Globulin und BKS, die Tumormasse und -lokalisation sowie Tumormarker und Histologie im Rahmen sekundärchirurgischer Maßnahmen bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit geprüft.

Am aussagekräftigsten haben sich die prätherapeutische Tumormasse und -lokalisierung sowie das AFP, die β -HCG und die LDH erwiesen. Geringere Bedeutung haben die BKS und das α_2 -Globulin. Ohne sichere prognostische Relevanz sind das Alter, die Histologie und die Seite des Primärtumors.

Wurden die Patienten nach primärer Chemotherapie einer Thorakotomie und/oder sekundären retroperitonealen Lymphadenektomie unterzogen, so waren erhöhte Tumormarker (AFP und/oder β -HCG) vor dem Eingriff und chirurgisch reseziertes noch florides Tumorgewebe (MTU, MTI, MTT) prognostisch ungünstig.

Als Risikogruppe mit ungünstiger therapeutischer Ausgangssituation wurden die Patienten mit großer Tumormasse (mehr als 5 Lungenmetastasen, eine oder mehr > 2 cm im Durchmesser und/oder retroperitoneale Lymphknoten > 5 cm im Durchmesser) und Patienten mit stark erhöhten Tumormarkern (AFP > 1000 ng/ml bzw. β -HCG $> 10\,000$ IU/ml) definiert. Bei diesen Patienten empfiehlt es sich, da das Standardtherapieverfahren (nach EINHORN) in der Regel nicht effektiv genug ist, das Risiko einer aggressiveren Therapie einzugehen und initial die Chemotherapie zu intensivieren, um die Prognose dieser Patienten zu verbessern.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 AIGINGER, P., KOLBE, H., KUZMITS, R., KÜHBÖCK, J.,
LINKESCH, W., SPONA, J. and ARDALAN, B.:
Prognostic value of alpha₁-fetoprotein, β -human-
chorion-gonadotropin and ferritin in metastasized
testicular cancer.
ASCO ABSTRACTS C - 59 (1981)
- 2 ANSFIELD, F.J., KORPITZ, B.O., DAVIS, H.L. jr. et al.:
Triple drug therapy in testicular tumors.
Cancer 24, 442 - 446 (1969)
- 3 BAUER, H.W.:
Ergebnisse der Markerbestimmungen.
In: Register und Verbundstudie für Hodentumoren - Bonn
Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung.
Herausgeber: Weißbach, L. und Hildenbrand, G.
W. Zuckschwerdt Verlag München, 360 - 365 (1982)
- 4 BAUMÜLLER, A. und SOMMERKAMP, H.:
Tödlicher Verlauf.
In: Register und Verbundstudie für Hodentumoren - Bonn
Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung.
Herausgeber: Weißbach, L. und Hildenbrand, G.
W. Zuckschwerdt Verlag München, 117 - 121 (1982)

- 5 BIRCH, R., LOEHRER, P., WILLIAMS, S., EINHORN, L.,
GRECO, F.A. and IRWIN, L.:
The effect of delay of therapy on response to
cis-platin chemotherapy in disseminated germ cell
tumors.
Proceedings of ASCO 5, 409 (1986)
- 6 BODROGI, I., BAKI, M., TOTH, I., LISZKA, G., BAUER, E.,
HINDY, I. and ECKHARDT, S.:
VBP combined chemotherapy in advanced testicular cancer.
Proceedings of the 13th international congress of
chemotherapy, Vienna, part 241, 10 - 13 (1983)
- 7 BOSL, G.J., LANGE, P.H., NOCHOMOVITZ, L.E., GOLDMANN, A.,
FRALEY, E.E., ROSAI, J., JOHNSON, K. and KENNEDY, B.J.:
Tumor markers in advanced nonseminomatous testicular
cancer.
Cancer 47, 572 - 576 (1981)
- 8 BOSL, G.J., GELLER, N., CIRINCIONE, C., HAJDU, S.I.,
WHITMORE, W., NISSELBAUM, J., VUGRIN, D. and
GOIBEY, R.B.:
Interrelationships of histopathology and other clinical
variables in patients with germ cell tumors of the testis.
Cancer 51, 2121 - 2125 (1983a)

- 9 BOSL, G.J., GELLER, N.L., CIRINCIONE, C.,
VOGELZANG, N.J., KENNEDY, B.J., WHITMORE, W.F.,
VUGRIN, D., SCHER, H., NISSELBAUM, J. and GOLBEY, R.B.:
Multivariate analysis of prognostic variables in
patients with metastatic testicular cancer.
Cancer Research 43, 3403 - 3407 (1983b)
- 10 BRAUNSTEIN, G.D., THOMPSON, R., PRINCER, G.L. and
McINTIRE, K.R.:
Trophoblastic proteins as tumor markers in
nonseminomatous germ cell tumors.
Cancer 57, 1842 - 1845 (1986)
- 11 CLEMM, Ch., HARTENSTEIN, R., MAYR, B. und WILMANN, W.:
Bleomycin-induzierte Lungeninfiltrate bei der Behandlung
von Hodenkarzinomen.
Klin. Wschr. 62, 138 - 144 (1984)
- 12 CLEMM, Ch., BERDEL, W.E., HARTENSTEIN, R., NISENBAUM, J.,
FINK, U., RASTETTER, J. und WILMANN, W.:
Münchener Nachsorge-Schema bei fortgeschrittenen nicht-
seminomatösen Hodentumoren.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 111, 1181 - 1185 (1986a)

- 13 CLEMM, Ch., HARTENSTEIN, R., WILlich, N., BOENING, L. and WILMANNs, W.:
Vinblastine - Ifosfamide - Cisplatin treatment of bulky seminoma.
Cancer 58, 2203 - 2207 (1986b)
- 14 DAUGAARD, G. and RORTH, M.:
High-dose Cisplatin and VP-16 with Bleomycin, in the management of advanced metastatic germ cell tumors.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 2, 477 - 485 (1986)
- 15 DE WYS, W., MUGGIA, F.M. and JAKOBS, E.M.:
Staging of testicular cancer: a proposed clinical surgical schema.
Cancer treatment reports 64, 669 - 674 (1980)
- 16 DONOHUE, J.P., ROTH, L.M., ZACHARY, J.M., ROWLAND, R.G., EINHORN, L.H. and WILLIAMS, S.G.:
Cytoreductive surgery for metastatic testis cancer: Tissue analysis of retroperitoneal masses after chemotherapy.
J. Urol. 127, 1111 - 1114 (1982)

- 17 DROZ, J.P., KRAMAR, A., PIOT, G., CAILLAUD, J.M.,
BELLET, D., PICO, J.L. and SANCHO-GARNIER, H.:
Multivariate logistic regression analysis of prognostic
factors in patients with advanced stage non-seminomatous
germ cell tumors of the testis.
Proceedings of ASCO 5, 381 (1986)
- 18 EINHORN, L.H. and DONOHUE, J.P.:
Cis-diammine-dichloroplatinum, vinblastine and
bleomycin combination therapy in disseminated
testicular cancer.
Ann. Intern. Med. 87, 293 - 298 (1977)
- 19 EINHORN, L.H. and WILLIAMS, S.D.:
Chemotherapy of disseminated testicular cancer
A random prospective study.
Cancer 46, 1339 - 1344 (1980)
- 20 EINHORN, L.H.:
Testicular cancer as a model for a curable neoplasm:
The Richard and Hinda Rosenthal award lecture.
Cancer Research 41, 3275 - 3280 (1981a)

- 21 EINHORN, L.H., WILLIAMS, S.D., TRONER, M.,
BIRCH, R. and GRECO, F.A.:
The role of maintenance therapy in disseminated
testicular cancer.
N. Engl. J. Med. 305, 727 - 731 (1981b)
- 22 FRIEDMAN, A., VUGRIN, D. and GOLBEY, R.B.:
Prognostic significance of serum tumor biomarkers,
alpha-fetoprotein, beta subunit of human chorionic
gonadotropin, and lactate dehydrogenase in
nonseminomatous germ cell tumors.
ASCO ABSTRACTS C-22 (1980)
- 23 GERMA-LLUCH, J.R., BEGENT, R.H.J. and BAGSHAW, K.D.:
Tumour-marker levels and prognosis in malignant
teratoma of the testis.
Br. J. Cancer 42, 850 - 855 (1980)
- 24 HANSEN, S.W., DAUGAARD, G. and RORTH, M.:
Treatment of persistent or relapsing advanced
germ cell neoplasms with cisplatin, etoposide
and bleomycin.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 22, 595 - 599 (1986)

- 25 HARTENSTEIN, R., JÄCKEL, R., CLEMM, Ch., STAEHLER, G.,
LÖHRS, U., MANN, K., LAMERZ, R. and WILMANN, W.:
Vinblastin-ifosfamide-platinum combination in connection
with platinum-vinblastine-bleomycin treatment in advanced
testicular cancer.
In: Controlled clinical trials in urologic oncology.
ed.: Denis, L.
Raven Press, New York 57 - 63 (1984)
- 26 HARTENSTEIN, R., CLEMM, Ch. and WILMANN, W.:
Intensified chemotherapy with Etoposide / Cisplatin /
Bleomycin / Cyclophosphamide (ECBC) in nonseminomatous
germ cell tumors (NSGCT) with poor prognosis.
Proc. Europ. Conf. Clin. Oncol (ECCO) 3, 174 (1985a)
- 27 HARTENSTEIN, R., für die Mitglieder der Projektgruppe
Hodentumoren im Tumorzentrum München:
Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge
maligner Hodentumoren.
Onkologie 8, Suppl. 1, 17 - 24 (1985b)
- 28 HARTLAPP, J.H., JAEGER, N., FISCHER, P. und
WEISSBACH, L.:
Nebenwirkungen der Polychemotherapie bei metastasierten
Hodentumoren.
Klin. Wochenschr. 60, 257 - 261 (1982)

- 29 HIGI, M., SCHEULEN, M.E., SCHMIDT, C. G. und SEEBER, S.:
Hirnmetastasen bei malignen Hodenteratomen.
Onkologie 4, 84 - 86 (1981)
- 30 IMMICH, H.:
Medizinische Statistik.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 290 - 302
(1974)
- 31 JACOBS, E.M., MUGGIA, F.M. and ROZENCWEIG, M.:
Chemotherapy of testicular cancer: From palliation
to curative adjuvant therapy.
Seminars in Oncology 6, 3 - 13 (1979)
- 32 JAVADPOUR, N.:
Tumor markers in urologic cancer.
Urology 16, 127 - 136 (1980)
- 33 JAVADPOUR, N., OZOLS, R.F., ANDERSON, T., BARLOCK, A.B.,
WESLEY, R. and YOUNG, R.C.:
A randomized trial of cytoreductive surgery followed
by chemotherapy versus chemotherapy alone in
bulky stage III testicular cancer with poor
prognostic features.
Cancer 50, 2004 - 2010 (1982)

- 34 KAPLAN, E.L. and MEIER, P.:
Non-parametric estimation for incomplete observations.
J. Am. Stat. Assoc. 53, 457 - 481 (1958)
- 35 KOHN, J., ORR, A.H., McELWAIN, T.J., BENTALL, M. and
PECKHAM, M.J.:
Serum - α_1 - fetoprotein in patients with
testicular tumours.
Lancet 433 - 436 (1976)
- 36 LANGE, P.H., HEKMAT, K., BOSL, G., KENNEDY, B.J. and
FRALEY, E.E.:
Accelerated growth of testicular cancer after
cytoreductive surgery.
Cancer 45, 1498 - 1506 (1980)
- 37 LEVI, J.A., ARONEY, R.S. and DALLEY, D.N.:
Significant factors in the optimal management
of advanced stage germ cell carcinoma.
Aust. N.Z. J. Med. 12, 147 - 152 (1982)
- 38 LI, M.C., WITHMORE, W.F., GOLBEY, R. and
GRABSTAED, H.:
Effects of combined drug therapy on metastatic
cancer of the testis.
Jama 174, 1291 - 1298 (1960)

- 39 LIESKOVSKY, G. and SKINNER, D.G.:
Significance of serum lactic dehydrogenase in
stages B and C non-seminomatous testis tumors.
Journal of Urology 123, 516 - 517 (1980)
- 40 LIPPERT, C. M. and JAVADPOUR, N.:
Lactic dehydrogenase in the monitoring and
prognosis of testicular cancer.
Cancer 48, 2274 - 2278 (1981)
- 41 LOEHRER, P.J., EINHORN, L.H. and WILLIAMS, S.D.:
Salvage therapy for refractory germ cell tumors (RGCT)
with VP-16 plus Ifosfamide (IFX) plus Cis-Platin (DDP).
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 4, 100 (1985)
- 42 MAC KAY, E.N. and SELLERS, A.M.:
A statistical review of malignant testicular tumors
based on the experience of the Ontario Cancer
Foundation Clinics.
Can. Med. Assoc. J. 94, 389 - 399 (1966)
- 43 MAC KENZIE, A.R.:
Chemotherapy of metastatic testicular cancer - results
in 154 patients.
Cancer 19, 1369 - 1376 (1966)

- 44 MANDELBAUM, I., YAW, P.B., EINHORN, L.H., WILLIAMS, S.D.,
ROWLAND, R.G. and DONOHUE, J.P.:
The importance of one-stage median sternotomy and
retroperitoneal node dissection in disseminated
testicular cancer.
Ann. Thorac. Surg. 36, 524 - 528 (1983)
- 45 NEWLANDS, E.S., BEGENT, R.H.J., RUSTIN, G.J.S.,
PARKER, D. and BAGSHAW, K.D.:
Further advances in the management of malignant
teratomas of the testis and other sites.
Lancet 948 - 951 (1983)
- 46 NORGAARD-PEDERSEN, B., SCHULTZ, H.P., ARENDS, J.,
BRINCKER, H., JACOBSEN, G.K., LINDELOV, B., RORTH, M.,
SVENNEKJAER, I.L. and THE DATECA STUDY GROUP:
Tumour markers in testicular germ cell tumours:
Five-year experience from the DATECA study 1976 - 1980.
Acta Radiologica Oncology 23, 287 - 294 (1984)
- 47 OSIEKA, R., BRUNTSCH, U., GALLMEIER, W.M.,
SEEBER, S. und SCHMIDT, C.G.:
Cis-diammino-dichloro-platin (II) in der Behandlung
therapieresistenter maligner Hodenteratome.
Dtsch. med. Wschr. 101, 191 (1976)

- 48 OZOLS, R.F., DEISSEROTH, A.B., JAVADPOUR, N.,
BARLOCK, A., MESSERSCHMIDT, G.L. and YOUNG, R.C.:
Treatment of poor prognosis nonseminomatous testicular
cancer with a "high-dose" platinum combination regimen.
Cancer 51, 1803 - 1807 (1983)
- 49 PECKHAM, M.J., BARRETT, A., McELWAIN, T.J., HENDRY, W.F.
and RAGHAVAN, D.:
Non-seminoma germ cell tumours (malignant teratoma)
of the testis: results of treatment and an analysis
of prognostic factors.
British Association of Urology 53, 162 - 172 (1981)
- 50 PECKHAM, M.J. et al.:
Prognostic factors in advanced non-seminomatous
germ-cell testicular tumours: Results of a multicentre
study. Report from the Medical Research Council
Working Party on testicular tumours.
Lancet 8 - 11 (1985)
- 51 PETO, R., PIKE, M.C., ARMITAGE, P. et al.:
Design and analysis of randomized clinical trials
requiring prolonged observation of each patient:
Analysis and examples.
Br. J. Cancer 35, 1 - 39 (1977)

- 52 PIZZOCARO, G.; SALVIONI, R., PIVA, L., ZANONI, F.,
MILANI, A. and FAUSTINI, M.:
Cisplatin combination chemotherapy in advanced seminoma.
Cancer 58, 1625 - 1629 (1986)
- 53 POST, G.I. and BELIS, J.A.:
Delayed presentation of testicular tumors.
Rec. Res. Cancer Res. 60, 176 (1980)
- 54 PUGH, R.C.B.:
Testicular tumours.
In: Pathology of the testis.
ed.: PUGH, R.C.B.
Blackwell scientific publications, Oxford, London,
Edinburgh, Melbourne (1976)
- 55 ROSENBERG, B., VAN CAMP, L., TROSKO, J.E. and
MANSOUR, V.H.:
Platinum compounds: a new class of potent antitumour
agents.
Nature 222, 385 - 386 (1969)
- 56 SAMSON, M.K. and STEPHENS, R.L.:
Vinblastine, bleomycin and cis-diamminedichloroplatinum
in disseminated testicular cancer.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 19, 12 (1978)

- 57 SAMSON, M.K., FISHER, R., STEPHENS, R.L., RIVKIN, S.,
OPIPARI, M., MALONEY, T. and GROPE, C.W.:
Vinblastine, bleomycin and cis-diamminedichloroplatinum in
disseminated testicular cancer: response to treatment
and prognostic correlations.
Eur. J. Cancer 16, 1359 - 1366 (1981)
- 58 SAMUELS, M.L., HOLOYE, P.Y. and JOHNSON, D.E.:
Bleomycin combination chemotherapy in the management
of testicular neoplasia.
Cancer 36, 318 - 326 (1975a)
- 59 SAMUELS, M.L., JOHNSON, D.E. and HOLOYE, P.Y.:
Continuous intravenous bleomycin therapy with
vinblastine in stage III testicular neoplasia.
Cancer Chemotherapy Reports 59, 563 - 570 (1975b)
- 60 SAMUELS, M.L., LANZOTTI, V.J., HOLOYE, P.Y., BOYLE, L.E.,
SMITH, T.L. and JOHNSON, D.E.:
Combination chemotherapy in germinal cell tumors.
Cancer Treatment Reviews 3, 185 - 204 (1976)
- 61 SAMUELS, M.L., JOHNSON, D.E., BROWN, B., BRACKEN, R.B.,
MORAN, M.E. and ESCHENBACH, A.:
Velban plus continuous infusion Belomycin (VB 3) in
stage III advanced testicular cancer: results in 99 patients
with a note on high-dose Velban and sequential Cis-platinum.
In: Cancer of the Genitourinary Tract
eds.: Johnson, D.E. and Samuels, M.L.
Raven Press, New York, 159 - 172 (1979)

- 62 SCARDINO, P.T., COX, H.D., WALDMANN, T.A.,
McINTIRE, K.R., MITTEMEYER, B. and JAVADPOUR, N.:
The value of serum tumor markers in the staging and
prognosis of germ cell tumors of the testis.
Journal of Urology 118, 994 - 999 (1977)
- 63 SCHMOLL, H.J.:
Hodentumoren: Stürmische Entwicklung der zytostatischen
Therapie.
Monatskurse für die ärztl. Fortbildung 30, 890 - 900 (1980)
- 64 SCHMOLL, H.J., DIEHL, V., HARTLAPP, J., ILLIGER, J.,
WEISSBACH, L., MITROU, P.S., BERGMANN, L., HOFFMANN, L.,
BOMBICK, B.M., GRAUBNER, M., QUEISSER, W., STERRY, K.,
HASELBERGER, J., DOUWES, F.W., SCHNAIDT, U. and HECKER, H.:
Superiority of PVB + ifosfamide vs. standard PVB in
patients with disseminated testicular cancer and high
tumor volume (high risk group).
2nd European Conference on Clinical Oncology, Amsterdam,
157, Abstract 13 - 32 (1983)
- 65 SCHOLD, S.C., VUGRIN, D., GOLBEY, R. and POSNER, J.B.:
Central nervous system metastases from germ cell
carcinoma of the testis.
Semin. Oncol. 6, 102 - 108 (1979)

- 66 STAHEL, R.A., HOCHSTETTER, A.R., LARGIADER, F.,
SCHMUCKI, O. and HONEGGER, H.P.:
Surgical resection of residual tumor after chemotherapy
in non-seminomatous testicular cancer.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 18, 1259 - 1265 (1982)
- 67 STOTER, G., VENDRIK, C.P.J., STRUYVENBERG, A.,
BROUWERS, T.M., SLEIJFER, D.T., KOOPS, H. S.,
VAN OOSTEROM, A.T. and PINEDO, H.M.:
Combination chemotherapy with cis-diammine-dichloro-platinum,
vinblastine, and bleomycin in advanced testicular
non-seminoma.
Lancet 941 - 945 (1979)
- 68 STOTER, G., VENDRIK, C.P.J., STRUYVENBERG, A.,
SLEYFER, D.T., VRIESENDORP, R., KOOPS, H.S.,
VAN OOSTEROM, A.T., HUININK, W.W. and PINEDO, H.M.:
Five-year survival of patients with disseminated
nonseminomatous testicular cancer treated with
cisplatin, vinblastine and bleomycin.
Cancer 54, 1521 - 1524 (1984)
- 69 TAYLOR, H.G., BROWN, A.W., BUTLER, W.M., WELTZ, M.D.,
BERENBERG, J.L., McCLEOD, D.G., FOWLER, J.E.,
STUTZMAN, R.E. and BLOM, J.:
Treatment experience with nonseminomatous testicular
cancer in patients with stage II and stage III disease.
Cancer 48, 1110 - 1115 (1981)

- 70 TAYLOR, R.E., DUNCAN, W. and HORN, D.B.:
Lactate dehydrogenase as a marker for testicular
germ-cell tumours.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 22, 647 - 653 (1986)
- 71 TEREBELO, H.R., TAYLOR, H.G., BROWN, A., MARTIN, N.,
STUTZ, F.H., BLOM, J. and GEIER, L.:
Late relapse of testicular cancer.
Journal of Clinical Oncology 1, 566 - 571 (1983)
- 72 VAETH, M., SCHULTZ, H.P., VON DER MAASE, H., ENGELHOLM, S.A.,
JACOBSEN, G.K., NORGAARD-PEDERSEN, B. and THE DATECA STUDY
GROUP:
Prognostic factors in testicular germ cell tumours.
Acta Radiologica Oncology 23, 271 - 285 (1984)
- 73 VON EYBEN, F.E.:
Biochemical markers in advanced testicular tumors.
Cancer 41, 648 - 652 (1978)
- 74 VON EYBEN, F.E., JACOBSEN, G.K., PEDERSEN, H.,
JACOBSEN, M., CLAUSEN, P.P., ZIBRANDTSEN, P.C. and
GULLBERG, B.:
Multivariate analysis of risk factors in patients
with metastatic testicular germ cell tumors treated
with vinblastine and bleomycin.
AACR ABSTRACTS 569 (1982)

- 75 VUGRIN, D., CVITKOVIC, E., POSNER, J., HAJDU, S.
and GOLBEY, R.B.:
Neurological complications of malignant germ cell
tumors of testis.
Cancer 44, 2349 - 2353 (1979)
- 76 VUGRIN, D., HERR, H.W., WHITMORE, W.F., SOGANI, P.
and GOLBEY, R.B.:
VAB-6 combination chemotherapy in disseminated
cancer of the testis.
Ann. intern. Med. 95, 59 (1981a)
- 77 VUGRIN, D., WHITMORE, W.F., SOGANT, P.C., BAINS, M.,
HERR, H.W. and GOLBEY, R.B.:
Combined chemotherapy and surgery in treatment of
advanced germ-cell tumors.
Cancer 47, 2228 - 2231 (1981b)
- 78 VUGRIN, D., WHITMORE, W.F., BAINS, M. and GOLBEY, R.B.:
Role of chemotherapy and surgery in the treatment of
thoracic metastases from nonseminomatous germ cell
testis tumor.
Cancer 50, 1057 - 1060 (1982)

- 79 VUGRIN, D., WHITMORE, W.F. and GOLBEY, R.B.:
VAB-6 combination chemotherapy without maintenance
in treatment of disseminated cancer of the testis.
Cancer 51, 211 (1983)
- 80 VUGRIN, D., CHEN, A., FEIGL, P. and LASZLO, J.:
Effect of histology on a long term survival in
germ cell tumor of the testis.
Proceedings of ASCO 5, 397 (1986)
- 81 WILLIAMS, S.D. and EINHORN, L.H.:
Brain metastases in disseminated germinal neoplasma:
incidence and clinical course.
Cancer 44, 1514 - 1516 (1979)

LEBENS LAUF

PERSÖNL. DATEN: Jäckel, Rainer, geboren am 3. April 1952
in Dippoldiswalde/DDR

ELTERN: Heinz Jäckel, kaufm. Angestellter,
und seine Ehefrau Helga geb. Pösch

SCHULAUFBILDUNG: Volksschule in Schönfeld/DDR und München,
Ludwigsgymnasium in München, Abitur 1972

BUNDESWEHR: Ableistung des Grundwehrdienstes 1972/73
in Traunstein und München

STUDIUM: 1973 - 1976 Physik an der LMU München,
1976 - 1983 Medizin an der LMU München.
Praktische Ausbildung an der Chirurgischen,
Urologischen, II. und III. Medizinischen
Klinik der Universität München im
Klinikum Großhadern

APPROBATION: Juli 1983

WEITERBILDUNG: Seit Januar 1984 Assistenzarzt für
Anästhesie im Kreiskrankenhaus Vilsbiburg

EHESCHLIESSUNG: Juli 1985 mit Frau Cornelia Utz,
Assistenzärztin für Anästhesie

KINDER: Jäckel, Markus, geboren am 4. Dezember
1986.

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. W. WILMANNS danke ich für die freundliche Überlassung der Unterlagen zur Erfassung der Patientendaten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. HARTENSTEIN für das Thema und die hilfreichen Anregungen sowie Herrn Dr. Ch. CLEMM für die wertvolle Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. ÜBERLA sei für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut gedankt.

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse leisteten Frau Dr. U. KELLHAMMER und Fr. G. SCHUBERT-FRITSCHLE in dankenswerter Weise Hilfe.

